



UNIVERSIDADE  
**NOVA**  
DE LISBOA



Escola Nacional  
de Saúde Pública  
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA



universidade  
de aveiro

# RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM COORDENAÇÃO DE INVESTIGAÇÃO CLÍNICA NA BLUECLINICAL LDA.

Constança Ferreira Serra de Carvalho

Relatório de Estágio para a obtenção do grau de Mestre em  
Gestão da Investigação Clínica

Mestrado em associação entre a Universidade de Aveiro e a Universidade NOVA de Lisboa (Faculdade de Ciências Médicas | NOVA Medical School; Instituto Superior de Estatística e Gestão da Informação/NOVA IMS — Information Management School; Escola Nacional de Saúde Pública/NOVA National School of Public Health)

Fevereiro 2021



UNIVERSIDADE  
**NOVA**  
DE LISBOA



Escola Nacional  
de Saúde Pública  
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA



universidade  
de aveiro

# RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM COORDENAÇÃO DE INVESTIGAÇÃO CLÍNICA NA BLUECLINICAL LDA

Constança Ferreira Serra de Carvalho

Relatório de Estágio para a obtenção do grau de Mestre em  
Gestão da Investigação Clínica

Mestrado em associação entre a Universidade de Aveiro e a Universidade NOVA de Lisboa (Faculdade de Ciências Médicas | NOVA Medical School; Instituto Superior de Estatística e Gestão da Informação/NOVA IMS — Information Management School; Escola Nacional de Saúde Pública/NOVA National School of Public Health)

Fevereiro 2021

Orientadora: Professora Doutora Maria Teresa Herdeiro, Professora auxiliar da Universidade de Aveiro

## **Resumo**

Este relatório descreve as atividades realizadas na área da coordenação de Investigação Clínica pela empresa BlueClinical, no Hospital Garcia de Orta, no âmbito do Mestrado em Gestão da Investigação Clínica.

O objetivo do estágio curricular foi a preparação do aluno para o ambiente de trabalho, e no fim o aluno ser autónomo nas funções a que se propôs. Neste caso, o aprofundamento dos conceitos aprendidos nas aulas teóricas e o conhecimento e execução de funções na área de coordenação num centro de estudo clínico.

Neste relatório descreve-se o estado da arte de Investigação Clínica e o impacto da COVID-19 nos ensaios clínicos, seguido das atividades realizadas no estágio curricular, terminando com uma Análise de Risco das funções de Coordenação num centro de estudo clínico, discussão do trabalho e conclusão.

O estágio curricular foi interrompido mais cedo do que o previsto, não tendo sido executado todos os objetivos específicos, no entanto, os executados foram completados com sucesso. No fim do estágio, a autonomia nas funções de Coordenação de investigação clínica foi alcançada.

## **Abstract**

This report describes the activities carried out in Clinical Research coordination by the company BlueClinical, at Hospital Garcia de Orta, within the scope of the master's in Management of Clinical Research.

The objective of the curricular internship was to prepare the student for the work environment, and in the end the student would be autonomous in the functions he proposed. In this case, the deepening of the concepts learned in the theoretical classes and the knowledge and execution of functions in the area of coordination in a clinical study center.

This report describes the state of the art of Clinical Investigation and the impact of COVID-19 on clinical trials, followed by activities carried out in the curricular internship, ending with a Risk Analysis of the Coordination functions in a clinical study center, discussion of the work and conclusion.

The curricular internship was interrupted earlier than expected, with not all the specific objectives having been implemented, however, the completed ones were successfully completed. At the end of the internship, autonomy in the Clinical Research Coordination functions was achieved.

## **Agradecimentos**

À NOVA Medical School e Universidade de Aveiro, à Professora Doutora Maria Teresa Herdeiro, à Professora Doutora Nélia Gouveia e Professora Doutora Maria Emília Monteiro pela criação do MEGIC e pela conduta excelente do programa académico.

À orientadora do estágio curricular, Professora Doutora Maria Teresa Herdeiro, pela sua dedicação aos alunos, disponibilidade e especial atenção a este relatório.

À Dra. Catarina Morais por todo o apoio prestado durante o período de estágio e disponibilidade na revisão do relatório.

Ao Professor Doutor Luís Almeida e Professor Doutor Sérgio Simões pela oportunidade de estagiar na empresa BlueClinical. À Dra. Susana Brandão por todo o apoio e acompanhamento durante o período de estágio e posterior aposta no meu percurso profissional.

À equipa BlueClinical, especialmente à Ana Sofia Marques, Manuel Galvão, Mariana Cardoso e Morgana Maia por terem sido um apoio diário e mentores do estágio curricular.

À equipa do HGO, especialmente à Dra. Paula Breia pelo acolhimento durante o período estágio.

Aos colegas de mestrado, especialmente à Maria Inês David e à Maria Moreira, pela amizade e apoio.

Aos pais e irmã pelo amor e apoio incondicional. Ao resto da família por todo o carinho ao longo do meu percurso.

Ao Tiago, companheiro de todas as horas, pelo crescimento em conjunto.

Aos amigos, especialmente à Sofia Candeias, à Inês Tomazinho, à Inês Cabral e ao Hugo Isidoro por serem a minha pessoa.

## Índice

Resumo .....	I
Abstract .....	II
Agradecimentos .....	III
Lista de Abreviaturas.....	VI
Lista de Tabelas .....	VIII
Lista de Figuras.....	VIII
1. Introdução .....	9
1.1 Estado da arte – Investigação Clínica .....	9
1.2 Impacto do COVID-19 nos Ensaio Clínicos em Portugal .....	10
1.2.1 Início de novos Ensaio Clínicos.....	11
1.2.2 Mudanças nos Ensaio Clínicos a decorrer .....	11
1.2.2.1 Interrupção do tratamento .....	11
1.2.2.2 Suspensão do recrutamento.....	12
1.2.2.3 Realização de visitas .....	12
1.2.2.4 Dispensa da medicação experimental no domicílio .....	12
1.2.2.5 Testes Laboratoriais .....	13
1.2.3 Mudanças nas Visitas de Monitorização .....	14
1.2.4 Alterações no Consentimento Informado .....	14
1.2.5 Novos Ensaio Clínicos para COVID-19 .....	14
1.3 Instituições.....	15
1.3.1 A BlueClinical – Investigação e Desenvolvimento em Saúde, Lda.	15
1.3.2 Hospital Garcia de Orta .....	18
2. Objetivos do Estágio .....	20
3. Descrição das atividades realizadas na área de coordenação.....	20
3.1 Processo de <i>feasibility</i> .....	23
3.1.1 Receção da Proposta de Ensaio ou Estudo.....	23

3.1.2 Resposta ao feasibility .....	23
3.1.3 Questionário de Exequibilidade.....	24
3.1.4 Visita de qualificação.....	24
3.2 Processo de submissão.....	24
3.3 Reunião de investigadores .....	27
3.4 Visitas .....	27
3.4.1 Estudos observacionais .....	27
3.4.2 Ensaio Clínicos.....	28
3.4.2.1 Recrutamento.....	29
3.4.2.2 Visita de <i>screening</i> .....	30
3.4.2.3 Visita de randomização .....	32
3.4.2.4 Visitas de tratamento.....	33
3.4.2.5 Visita de fim de tratamento.....	35
3.4.2.6 Visita de fim do estudo .....	35
3.4.2.7 Visitas de <i>follow-up</i> .....	35
3.4.2.8 Processamento de amostras.....	36
3.4.3 Inserção de dados no CRF .....	37
3.5 Visitas de monitorização.....	38
3.5.1 Visita de seleção.....	38
3.5.2 Visita de início.....	39
3.5.3 Visitas de monitorização .....	40
3.5.4 Visita de fecho .....	41
4. Análise de Risco .....	42
5. Discussão .....	46
6. Conclusão.....	49
7. Bibliografia .....	50
8. Anexos.....	52

## **Lista de Abreviaturas**

AE – *Adverse Event*

AIM – Autorização de Introdução no Mercado

CA – Conselho de Administração

CEC – Centro de Estudo Clínico

CDA – *Confidential Disclosure Agreement*

CEIC – Comissão de Ética para a Investigação Clínica

CGO – Centro Garcia de Orta

CRF – *Case Report Form*

CRO - *Contract Research Organization*

CRP – *Clinical Research Partnership*

CV – *Curriculum Vitae*

eCRF - *electronic Case Report Form*

EOS – *End Of Study*

EOT – *End Of Treatment*

EPE – Entidade Pública Empresarial

GACIC – Gabinete de Apoio ao Centro de Investigação Clínica

GCP – *Good Clinical Practices*

HGO – Hospital Garcia de Orta

IATA - *International Air Transport Association*

ISF – *Investigator Site File*

IWRS - *Interactive Web Response System*

MEGIC – Mestrado em Gestão da Investigação Clínica

R&D – *Research and Development*

RS – *Risk Score*



SAE – *Serious Adverse Event*

SNS – Serviço Nacional de Saúde

## **Lista de Tabelas**

Tabela 1 – Fases de um Ensaio Clínico .....	10
Tabela 2 – Resumo de atividades exercidas no estágio com os respetivos estudos .....	21
Tabela 3 – Probabilidade do Risco, numa escala de 1 a 4, sendo o risco 1 mais raro e risco 4 mais provável de acontecer .....	42
Tabela 4 – Risk Score. Resultado da multiplicação do valor da Probabilidade de Risco e da Severidade de Risco .....	43
Tabela 5 - Análise de Risco das funções de Coordenador de Investigação Clínica .....	44

## **Lista de Figuras**

Figura 1 - Organograma Simplificado da BlueClinical. <i>Clinical Research Partnership</i> .....	16
Figura 2 - Organograma do Hospital Garcia de Orta, EPE. Centro Garcia de Orta. ( <a href="http://www.hgo.min-saude.pt/category/institucional/instituicao/">http://www.hgo.min-saude.pt/category/institucional/instituicao/</a> cited 2020 Jul 15) .....	19

## 1. Introdução

Durante o período de setembro de 2019 a março de 2020 foi realizado o estágio curricular no âmbito do Mestrado em Gestão da Investigação Clínica (MEGIC), mestrado em associação entre a Universidade NOVA de Lisboa e a Universidade de Aveiro (Faculdade de Ciências Médicas | NOVA Medical School; Instituto Superior de Estatística e Gestão da Informação/NOVA IMS — Information Management School; Escola Nacional de Saúde Pública/NOVA National School of Public Health), na empresa BlueClinical – Investigação e Desenvolvimento, Lda. O estágio realizou-se na área de coordenação de Investigação Clínica no Hospital Garcia de Orta EPE.

Este relatório sumariza as atividades exercidas durante o decorrer do estágio curricular, em todos os processos de execução de estudos clínicos. Começa-se por se introduzir o estado da arte de Investigação Clínica e o impacto do COVID-19 nos ensaios clínicos. Também se apresenta a empresa BlueClinical bem como o Hospital Garcia de Orta. No fim termina numa análise de risco nas funções de Coordenação seguido de discussão e conclusão.

### 1.1 Estado da arte – Investigação Clínica

A Investigação Clínica é toda a investigação desenvolvida em humanos, sejam saudáveis ou doentes, cujo objetivo é a melhoria do conhecimento de doenças, desenvolvimento de novos métodos de diagnóstico ou de dispositivos médicos.

A Investigação Clínica consiste em todo o estudo sistemático destinado a descobrir ou a verificar a distribuição ou o efeito de fatores de saúde, de estados ou resultados em saúde, de processos de saúde ou de doença, do desempenho e, ou, segurança de intervenções ou da prestação de cuidados de saúde.<sup>1,2</sup>

A Investigação Clínica abrange a investigação orientada para o doente, ou seja, o investigador interage diretamente com os participantes; os estudos epidemiológicos e de comportamento; *outcome research* e investigação dos serviços de saúde.<sup>1,2</sup>

A investigação Clínica poderá dividir-se em estudos interventivos e em estudos não interventivos. Os estudos interventivos por sua vez, podem ser estudos clínicos com intervenção em dispositivos médicos e cosméticos, e em medicamentos

(ensaio clínico). Os estudos não interventivos são os chamados estudos observacionais.<sup>1,2</sup>

Em relação aos ensaios clínicos, os mesmos são divididos em quatro fases apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1 – Fases de um Ensaio Clínico

<b>Fases</b>	<b>Participantes</b>	<b>Duração</b>	<b>Propósito</b>
<b>Fase I</b>	20 a 100 voluntários saudáveis	Meses	Segurança e dosagem
<b>Fase II</b>	>100 voluntários com a doença	Meses até 2 anos	Eficácia e efeitos adversos
<b>Fase III</b>	300 a 3000 voluntários com a doença	1 a 4 anos	Eficácia e monitorização de efeitos adversos
<b>Fase IV</b>	>1000 voluntários com a doença		Eficácia e Segurança, quando o medicamento já teve Autorização de Introdução no Mercado (AIM)

Informação adaptada de FDA. Clinical Research Phase Studies [internet] [cited 2020 December 29]<sup>3</sup>

## 1.2 Impacto do COVID-19 nos Ensaios Clínicos em Portugal

A 31 de dezembro de 2019, a China comunicou à Organização Mundial de Saúde um surto viral com doentes com pneumonia severa com causa desconhecida. Em 7 de Janeiro de 2020 o vírus foi identificado como sendo um coronavírus com similaridade à estirpe SARS-CoV.<sup>4</sup> Foi denominado de síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-CoV-2).<sup>4</sup> Chama-se de COVID-19 ao conjunto de sinais e sintomas causados pelo SARS-CoV-2. A 11 de março de 2020 a Organização Mundial de Saúde declarou a doença COVID-19 como pandemia mundial.

De março a junho de 2020, Portugal teve um estado de emergência e um estado de calamidade. O estado de emergência iniciou-se a 19 de maio de 2020, por um período de 14 dias, com fundamento na verificação de uma situação de calamidade pública.<sup>5</sup> O estado de emergência sofreu duas renovações, tendo cessado a partir

de 2 de maio de 2020.<sup>6,7</sup> A partir dessa data, passou a vigorar o estado de calamidade, que foi prorrogado duas vezes até ao mês de junho de 2020.<sup>8</sup>

Tal como em todas as áreas profissionais, a área da Investigação Clínica sofreu inúmeras mudanças face à situação mundial e nacional, na condução de Ensaio Clínicos. A principal mudança quase imediata face ao estado do país, foi o encerramento dos centros de estudos clínicos (CEC) face a visitas presenciais dos participantes. Estas alterações tiveram um impacto na condução dos ensaios clínicos, nomeadamente na realização das visitas e avaliações e no fornecimento dos medicamentos experimentais aos participantes.<sup>9</sup> Posto isto, todos os promotores implementaram medidas imediatas na condução dos ensaios clínicos, de modo a garantir a continuidade dos mesmos e acima de tudo, a segurança dos participantes.

As medidas implementadas foram balanceadas e baseadas em considerações de risco-benefício, nas provisões de contingência impostas pelas autoridades a nível nacional e local, sendo prioritário o impacto na saúde e a segurança dos participantes.<sup>9</sup> Tais medidas ocorreram em todas as fases do processo da condução de ensaios clínicos, desde a implementação à conclusão.

#### 1.2.1 Início de novos Ensaio Clínicos

Os promotores em parceria com os investigadores avaliam criticamente a necessidade imediata de começar um novo ensaio clínico.<sup>10</sup> Essa necessidade deve ser avaliada com base no risco de um doente participar no ensaio, tendo em conta os desafios devido ao COVID-19, balanceada com os benefícios que o ensaio irá trazer aos participantes e à sociedade.<sup>9,11</sup>

#### 1.2.2 Mudanças nos Ensaio Clínicos a decorrer

##### 1.2.2.1 Interrupção do tratamento

A interrupção do tratamento com o medicamento experimental deve ocorrer se estiver em causa a segurança dos participantes.<sup>12</sup> Tal decisão deve ser tomada pelo promotor em conjunto com o investigador, após avaliação do risco-benefício de tal decisão para o participante e tendo em consideração as condições do centro de ensaio no momento.<sup>10</sup>

#### 1.2.2.2 Suspensão do recrutamento

O recrutamento de doentes para participação em novos ensaios clínicos deve ser analisado, pelo promotor em conjunto com o investigador. Antes deve-se aferir a viabilidade de iniciar um novo estudo:<sup>10</sup>

- características do ensaio;
- população;
- condições do CEC;
- risco epidemiológico.

Num ensaio que já esteja a decorrer, pode suspender-se o recrutamento se tal justificar o risco adicional de infeção para os doentes em comparação aos benefícios esperados pela sua participação no ensaio.<sup>12</sup>

A maioria dos promotores suspendeu o recrutamento de doentes nos CEC para sua proteção, mas também porque devido às restrições nacionais, as pessoas tiveram receio de sair de casa, caso não fosse uma situação urgente.

Um dos *outcomes* da suspensão do recrutamento, foi a extensão da duração dos ensaios clínicos.<sup>9</sup>

#### 1.2.2.3 Realização de visitas

Uma das medidas adotadas foi a conversão de visitas presenciais em “visitas” telefónicas.<sup>9,10</sup> Os participantes deixaram de se deslocar ao CEC e após consentimento verbal e posterior consentimento escrito, as visitas passaram a ser telefónicas feitas pelo investigador, sendo recolhidos apenas os dados necessários por protocolo. Todos os dados foram registados pelo profissional que executou a tarefa, incluindo o consentimento verbal por parte do participante.<sup>12</sup>

#### 1.2.2.4 Dispensa da medicação experimental no domicílio

Outra medida adotada foi a mudança do circuito do medicamento experimental. Os Serviços Farmacêuticos adotaram medidas que visaram assegurar a continuidade do fornecimento de medicação experimental em regime ambulatorio, de modo a evitar deslocações ao CEC e minimizar a exposição dos participantes.<sup>13</sup> A dispensa

da medicação experimental, fornecida pelo promotor, passou a ser feita diretamente ao domicílio com recurso a empresas de transporte especializadas para o efeito (no caso de medicamentos que tenham de ser armazenados a temperatura controlada).<sup>10</sup> Este processo foi consentido pelos participantes verbalmente, para partilha de dados pessoais, como a morada e o número de telefone e se for o caso, a manutenção da ocultação do ensaio clínico.<sup>12</sup>

Todo o processo foi controlado e supervisionado pelo investigador e serviços farmacêuticos hospitalares:

- obtenção de consentimento verbal e registo do mesmo em processo clínico;
- Registo de rastreio do percurso do transporte como, o dia e hora de partida e de chegada;
- registos de temperatura;
- comunicação e controlo do processo de dispensa com o participante. O participante teria de esperar pela chamada do investigador para tomar a medicação. O investigador apenas ligava ao participante após ter recebido os registos de temperatura do medicamento experimental, fornecidos pela transportadora, durante o transporte;
- registo em processo clínico de todos os passos supracitados;
- o participante após toma da medicação guardou todas as caixas e embalagens recebidas no domicílio, para posteriormente entregá-las ao centro quando as visitas voltarem a ser presenciais.

#### 1.2.2.5 Testes Laboratoriais

No caso de impossibilidade de realização de exames imagiológicos necessários ou análises centrais, estas últimas puderam ser realizadas localmente desde que as instituições fossem certificadas para tal e fosse fornecido ao promotor os valores de referência do laboratório local.<sup>9,10</sup> No caso de não ter sido possível, adiou-se as análises centrais até que fosse possível serem realizadas. Todas as alterações foram registadas.

### 1.2.3 Mudanças nas Visitas de Monitorização

As Visitas de Monitorização também tiveram alterações de modo a garantir, acima de tudo, a segurança dos próprios monitores diminuindo o risco de exposição hospitalar. Os próprios CEC também proibiram as visitas de monitorização presenciais devido às mesmas razões. As alterações foram:

- as visitas presenciais foram canceladas ou adiadas e o período entre visitas foi estendido;
- monitorização centralizada sem a retenção de documentos fonte nem dados pessoais dos participantes.<sup>12</sup> É permitido apenas o envio de documentos fonte para monitorização remota, devidamente anonimizados e codificados com o número de randomização;<sup>10</sup>
- foram implementadas visitas de monitorização remotas que incluíram, chamadas telefónicas, chamadas de vídeo, emails ou outras ferramentas online de modo a discutir os ensaios com a equipa de investigação;<sup>9,10</sup>
- para as visitas de monitorização presenciais, o centro tem de garantir que as restrições de distanciamento são cumpridas e fazer com que a visita ocorra na maior segurança. Para tal, tem de ter certas condições como, salas próprias para monitorizar e dossiers acessíveis de modo a evitar idas aos serviços.

### 1.2.4 Alterações no Consentimento Informado

A obtenção do re-consentimento por parte dos participantes dos ensaios clínicos face à implementação de medidas relacionada com a situação de COVID-19, nomeadamente a dispensa da medicação ao domicílio e as visitas telefónicas, pode ser dado oralmente por parte do participante.<sup>10</sup>

Após retoma das visitas presenciais, os participantes devem assinar os respetivos consentimentos em papel.<sup>10</sup>

### 1.2.5 Novos Ensaios Clínicos para COVID-19

Os Ensaios Clínicos para a COVID-19 são considerados prioritários no momento de pandemia.<sup>12</sup> No entanto, há uma preocupação na quantidade de pequenos



ensaios que estão a ser realizados, que será pouco provável que gerem evidência científica necessária para permitir recomendações claras. Os ensaios clínicos com multi-braços que investigam várias terapêuticas diferentes ao mesmo tempo, com os mesmos critérios a avaliar, serão mais vantajosos e de uma maior evidência.<sup>14</sup> Os ensaios clínicos com multi-braços têm como objetivo responder a múltiplas questões de investigação simultaneamente, dentro do mesmo protocolo. Ou seja, opções diferentes de tratamento podem ser comparadas simultaneamente. Os braços podem ser diferentes medicamentos ou diferentes doses do mesmo medicamento.<sup>15,16</sup>

### 1.3 Instituições

#### 1.3.1 A BlueClinical – Investigação e Desenvolvimento em Saúde, Lda.

A BlueClinical é uma empresa privada e independente, fundada a 8 de maio de 2012, cuja visão é tornar-se um participante líder em serviços de desenvolvimento clínico de medicamentos e ser reconhecida como uma fonte de inovação inteligente na área da Investigação Clínica. Está sediada em Matosinhos.<sup>17</sup>

A sua organização consiste em três unidades de negócio:

- *Research and Development* (R&D) – tem como missão prestar consultoria em desenvolvimento clínico de medicamento e atuar como *full service Contract Research Organization* (CRO), para ensaios clínicos em doentes com foco especial nos ensaios precoces. Compreende o planeamento, implementação, monitorização e reporte de todos os tipos de estudos em doentes;
- Fase I – fundada em junho de 2013 no Hospital da Prelada no Porto, a unidade Fase I conduz ensaios clínicos de Fase I em sujeitos saudáveis e populações selecionadas de doentes;
- BlueClinical *Clinical Research Partnership* (CRP) – fundada em dezembro de 2012 em instituições de saúde do Serviço Nacional de Saúde (SNS), tem como missão apoiar operacionalmente a atividade de investigação clínica, promovendo o seu desenvolvimento, eficiência e excelência.<sup>17</sup>

A BlueClinical CRP tem uma parceria com 12 entidades de saúde do SNS sendo estas:

- Unidade Local de Saúde do Alto Minho (ULSAM)
- Unidade Local de Saúde de Matosinhos (ULSM)
- Unidade Local de Saúde da Guarda (ULSG)
- Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro (CHTMAD)
- Centro Hospitalar Conde de Ferreira (CHCF)
- Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho (CHVNG/E)
- Centro Hospitalar do Baixo Vouga (CHBV)
- Centro Hospitalar da Cova da Beira (CHCB)
- Centro Hospitalar de Leiria (CHL)
- Centro Hospitalar de Setúbal (CHS)
- Hospital da Senhora da Oliveira Guimarães (HSOG)
- Hospital Garcia de Orta (HGO)

A Figura 1 apresenta o Organograma simplificado da BlueClinical, salientado com a BlueClinical CRP.

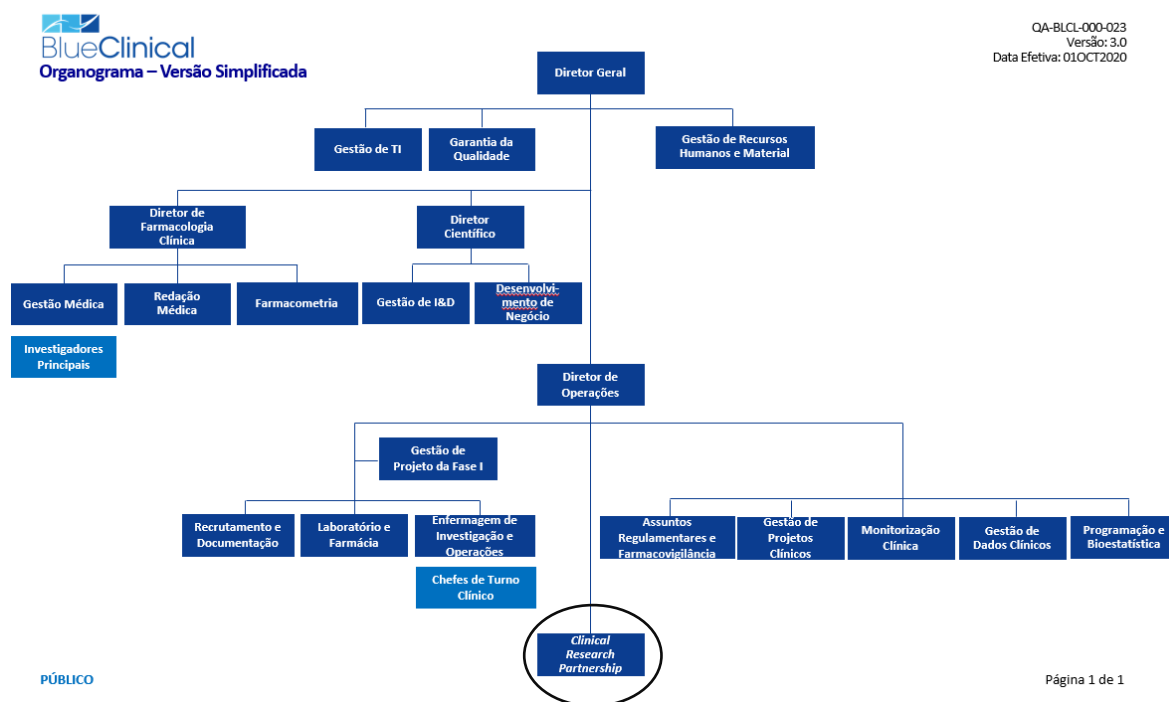


Figura 1 - Organograma Simplificado da BlueClinical. *Clinical Research Partnership*

No Anexo A, encontra-se o Organograma geral da BlueClinical, onde se encontra especificado todas as parcerias com instituições de saúde que a BlueClinical tem.

Em cada hospital, membros da BlueClinical dão apoio de Coordenação de Investigação Clínica, os *Clinical Research Coordinators* (CRC). Todos os CRC exercem funções de coordenação dando apoio a todas as fases de processo de estudo ou ensaio clínico no hospital designado.<sup>18</sup> A BlueClinical CRP é uma unidade em rede, ou seja, possui *Standard Operation Procedures* (SOPs) comuns para que o trabalho seja harmonizado.

Para além dos CRC que dão apoio aos hospitais, a rede BlueClinical CRP é mais complexa.

- Head of BlueClinical CRP

A Head of BlueClinical CRP é a pessoa responsável pela coordenação e gestão da unidade CRP da BlueClinical. As suas funções são:

- trabalhar junto da Diretora de Operações para implementar estratégias na BlueClinical CRP;
- assegurar que a coordenação do dia a dia ocorre de maneira eficiente;
- supervisionar o processo de *Feasibilities*;
- manter uma supervisão das unidades da CRP para permitir a implementação de medidas de mitigação apropriadas;
- cooperar com todos os *stakeholders* e clientes para garantir que as suas expectativas são conhecidas;
- assegurar a existência de um processo eficiente para garantir que toda a documentação sob a responsabilidade dos CRC, é atualizada para eventual monitorização/auditoria/inspeção e supervisiona a sua implementação.<sup>19</sup>

A *Head of BlueClinical CRP* é para os CRC um apoio diário, que mantém o trabalho de todos os CEC em rede.

- Gestão de *Feasibilities*

Alguns CRC além das funções de coordenação, fazem uma gestão central de *Feasibilities*. São responsáveis por quando recebem uma proposta de *feasibility*, a partilharem com os restantes centros da CRP. Esta estratégia faz com que maior número de novos estudos chegue ao CEC.

### 1.3.2 Hospital Garcia de Orta

O Hospital Garcia de Orta (HGO), EPE, inaugurado em setembro de 1991, é um hospital de direito público de natureza empresarial dotada de autonomia administrativa, financeira e patrimonial.<sup>20</sup>

Tem como missão prestar cuidados de saúde diferenciados à população dos concelhos de Almada, Seixal e Sesimbra; desenvolver atividades de investigação e formação, pré e pós-graduada, de profissionais de saúde, assim como atividades de ensino em colaboração protocolada com entidades públicas e privadas.

Nos seus serviços destacam-se a Área Clínica de especialidades médicas como:

- Anestesiologia
- Angiologia e Cirurgia Vascular
- Cardiologia
- Cirurgia Geral e de especialidades médico-cirúrgicas
- Cuidados Intensivos
- Cuidados Paliativos
- Dermato-Venerologia
- Endocrinologia
- Gastrenterologia
- Ginecologia
- Hematologia Clínica
- Medicina Transfusional,
- Infeciologia
- Medicina Interna, Física e de Reabilitação, Nuclear
- Nefrologia
- Neurocirurgia, Neurologia e Neurorradiologia<sup>20</sup>

O HGO oferece inúmeras especialidades clínicas, e efetivamente uma maior diversidade de áreas de estudo para novos estudos e ensaios clínicos.

A BlueClinical e o HGO têm um protocolo de colaboração desde 1 de setembro de 2013. O Centro Garcia de Orta (CGO), apresentado na Figura 2, é um dos serviços que o HGO disponibiliza que tem como missão valorizar a capacidade de produção de conhecimento científico do Hospital, pela promoção sistemática e coordenação das atividades de Formação, Ensino e Investigação. É no CGO que está sediado o Gabinete de Apoio ao Centro de Investigação Clínica (GACIC) gabinete onde a BlueClinical exerce parte das suas atividades de coordenação de ensaios clínicos.

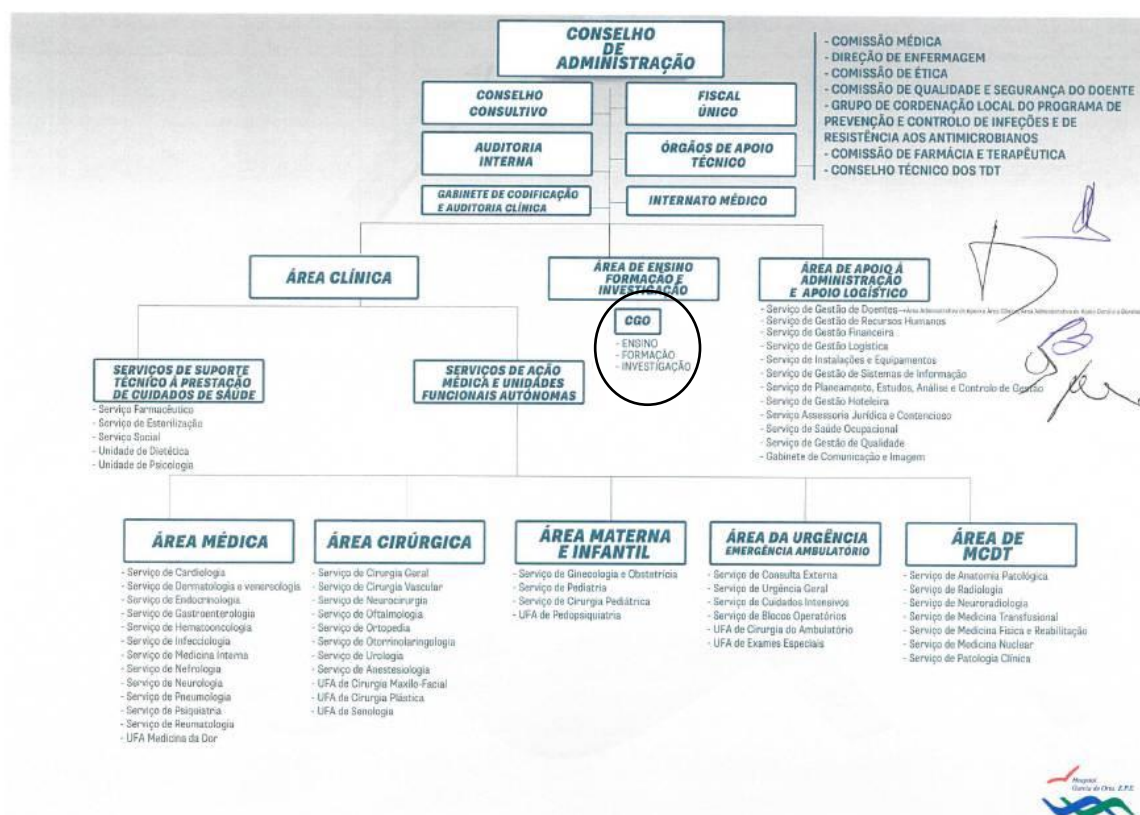


Figura 2 - Organograma do Hospital Garcia de Orta, EPE. Centro Garcia de Orta. (<http://www.hgo.min-saude.pt/category/institucional/instituicao/> cited 2020 Jul 15)

## 2. Objetivos do Estágio

O principal objetivo do estágio curricular, no âmbito do MEGIC, é preparar o aluno para o ambiente real de trabalho. No 2º ano de mestrado na unidade curricular de estágio, foi escolhida a área da coordenação de Investigação Clínica, dentro das opções apresentadas nas aulas teóricas.

O estágio curricular realizou-se na empresa BlueClinical, Lda. na área de coordenação da Investigação Clínica alocada ao HGO, EPE.

Dentro das funções de Coordenação, o estágio curricular teve como objetivos específicos:

- preenchimento de *electronic Case Report Form* (eCRF);
- preparação e suporte de visitas;
- gestão das despesas dos participantes;
- reporte de *Adverse Events* (AEs) e *Serious Adverse Events* (SAEs);
- arquivo e manutenção de documentação nos *Investigator Site File* (ISF);
- preparação de documentos de submissão e validação de pedidos de submissão;
- gestão de *feasibilities*;
- comunicação com pessoal da empresa e uso de ferramentas;
- processamento e transporte de amostras.

## 3. Descrição das atividades realizadas na área de coordenação

O estágio realizou-se na área da coordenação de ensaios clínicos na BlueClinical, tendo sido alocado ao HGO. O estágio realizou-se entre 30 de setembro de 2019 a 11 de março de 2020, não tendo sido terminadas as horas de estágio por suspensão do mesmo devido à pandemia mundial por COVID-19.

A Tabela 2 apresenta um sumário das atividades realizadas durante o estágio curricular, em cada estudo. A descrição das atividades apresenta-se posteriormente.

Tabela 2 – Resumo de atividades exercidas no estágio com os respetivos estudos

Estudo	Fase	Área Terapêutica	Fases de desenvolvimento									
			Feasibility	Submissão à CEIC e INFARMED	Submissão ao CA	Preparação de visitas	Acompanhamento de visitas	Processamento de amostras	Preenchimento de CRF	Acompanhamento de visitas de monitorização	Visita de início	Manutenção de ISFs
Ensaio Clínico 1	III	Cardiologia				X	X		X	X		X
Ensaio Clínico 2	III	Cardiologia									X	
Ensaio Clínico 3	III	Cardiologia				X	X	X	X	X		X
Ensaio Clínico 4	III	Cardiologia				X	X					
Ensaio Clínico 5	III	Cardiologia				X	X	X	X	X		X
Ensaio Clínico 6	III	Cardiologia				X	X	X	X			X
Ensaio Clínico 7	III	Endocrinologia				X	X	X	X	X		X
Ensaio Clínico 8	III	Endocrinologia				X	X	X	X			X
Ensaio Clínico 9	III	Endocrinologia				X	X	X	X			X
Ensaio Clínico 10	III	Infecciologia				X	X	X	X			X
Ensaio Clínico 11	III	Infecciologia										X
Ensaio Clínico 12	III	Nefrologia				X	X	X	X	X		X
Ensaio Clínico 13	III	Nefrologia				X	X	X	X	X		X
Ensaio Clínico 14	III	Oncologia										X
Ensaio Clínico 15	III	Oncologia								X		

Estudo	Fase	Área Terapêutica	Fases de desenvolvimento									
			Feasibility	Submissão à CEIC e INFARMED	Submissão ao CA	Preparação de visitas	Acompanhamento de visitas	Processamento de amostras	Preenchimento de CRF	Acompanhamento de visitas de monitorização	Visita de início	Manutenção de ISFs
Ensaio Clínico 16	III	Reumatologia						X	X			
Ensaio Clínico 17	III	Reumatologia				X						X
Ensaio Clínico 18	III	Reumatologia				X						
Ensaio Clínico 19	III	Neurologia		X	X							
Ensaio Clínico 20	III	Neurologia		X	X							
Ensaio Clínico 21	III	Neurologia		X	X							
Estudo Observacional 1	NA	Infecçciologia			X							
Estudo Observacional 2	NA	Oncologia									X	X
Estudo Observacional 3	NA	Oncologia				X	X		X			X



Durante o estágio foram acompanhadas todas as etapas do processo de ensaios clínicos e estudos clínicos, adquirindo um *know-how* que permitiu a autonomia em todas as funções de coordenação.

### 3.1 Processo de *feasibility*

O processo de *feasibility* é a etapa que ocorre desde o conhecimento de um novo ensaio clínico ou estudo, por parte do coordenador ou do investigador, até à seleção do CEC para participar no mesmo.

#### 3.1.1 Receção da Proposta de Ensaio ou Estudo

O CEC recebe a proposta de novo ensaio ou estudo:

- diretamente do promotor ou CRO designada. Neste caso, como a BlueClinical CRP faz um trabalho em rede, o coordenador da BlueClinical partilha a proposta para os restantes CEC da BlueClinical CRP, de modo a aumentar a oportunidade de mais propostas;
- de outros coordenadores de outros CEC da BlueClinical CRP, para o coordenador;
- diretamente para o médico, se um promotor já o tiver como referência.

A proposta é usualmente recebida por email com as seguintes informações: título do ensaio ou estudo, especialidade médica a que se aplica, critérios de inclusão e exclusão e em anexo o *Confidential Disclosure Agreement (CDA)*. Existem também propostas de novos estudos cujo objetivo do promotor é apenas conhecer o *status* de certa patologia em Portugal e adaptar o protocolo de possíveis estudos, à prática *standard* de tratamento efectuada no país. Posteriormente, este tipo de contacto poderá resultar num Questionário de Exequibilidade para um protocolo novo, que poderá ser implementado no CEC.

#### 3.1.2 Resposta ao *feasibility*

Se o médico demonstrar interesse no ensaio ou estudo, assina o *CDA* fornecido pelo promotor, para que posteriormente o promotor envie o Questionário de

Exequibilidade. Com o CDA, o promotor garante que a informação que irá fornecer ao CEC, não será partilhada. Este processo existe porque, o médico mesmo estando interessado no ensaio ou estudo, o CEC pode não ser selecionado.

### 3.1.3 Questionário de Exequibilidade

O Questionário de Exequibilidade é um documento elaborado pelo promotor, para ser respondido pelo médico (potencial investigador principal), que tem como objetivo recolher informações sobre o médico e o CEC, de modo a avaliar se o CEC é exequível ou não de receber o ensaio ou estudo. No documento estão perguntas como: a experiência do médico em ensaios, o número de doentes possíveis de incluir no estudo/ensaio, as condições do serviço para executar o estudo/ensaio, etc. Após envio do documento para o promotor, poderá existir uma Visita de Qualificação.

### 3.1.4 Visita de qualificação

A Visita de Qualificação é o momento que o promotor avalia em pormenor as capacidades técnicas e humanas do CEC, já descritas no Questionário de Exequibilidade. A visita é por norma presencial no serviço onde irá ocorrer a realização do ensaio ou estudo, e nesse momento é avaliado pelo promotor todas as condições descritas anteriormente.

No HGO este foi o processo com que houve menos contacto, devido ao grande volume de trabalho e à falta de tempo disponível.

## 3.2 Processo de submissão

No caso do CEC ter sido selecionado pelo promotor para a execução do estudo ou ensaio clínico, começa o processo de submissão à Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC) e/ou à CES (se for o caso) e ao INFARMED, por parte do promotor. Ao mesmo tempo, inicia-se a submissão ao Conselho de Administração (CA) do Hospital, por parte do coordenador.

O coordenador da BlueClinical, está delegado para preparar e recolher assinaturas dos documentos necessários à submissão do estudo ou ensaio no CEC. No HGO

tive oportunidade de executar esta tarefa e acompanhar todo o processo de submissão tanto de estudos observacionais, como de ensaios clínicos.

Os documentos necessários a serem submetidos ao CA, para aprovação do estudo no CEC são os seguintes:

- Pedido de autorização ao CA
- Declaração das condições do centro – Este documento especifica os serviços que estarão envolvidos na realização do estudo: descreve as atividades que a cada um dos serviços compete; os recursos humanos envolvidos; os equipamentos necessários disponíveis no CEC e os que serão disponibilizados pelo promotor do estudo. Também estão listadas as possíveis entidades externas que os participantes frequentarão para a realização de procedimentos definidos por protocolo (por exemplo, exames imagiológicos). Este documento aglomera a Declaração de Condições do Serviço e a Declaração das Condições da Farmácia.
- Modalidade de recrutamento – A modalidade de recrutamento descreve o modo como o Investigador Principal e a restante equipa irá recrutar participantes para o estudo ou ensaio, e declara que o recrutamento é efetuado após a assinatura do Consentimento Informado por parte do doente.
- Circuito do medicamento - Este documento é apenas aplicável em ensaios clínicos, quando existe um ou mais medicamentos experimentais e não-experimentais. Descreve o circuito do medicamento experimental e do medicamento não-experimental, no CEC, desde a sua receção, armazenamento, prescrição, dispensa e informação ao participante, administração, devolução (ao CEC, caso seja um produto de toma em ambulatório ou de toma no próprio CEC, e/ou ao promotor, se aplicável) e destruição (quer da medicação não usada, como das embalagens devolvidas). Neste documento, estão também definidas as responsabilidades do Serviço Farmacêutico, da restante equipa de investigação e do promotor.
- Declaração de compensação aos participantes – É uma declaração, elaborada pelo Investigador Principal, que garante que os participantes não serão pagos pela sua participação, pela lei em vigor. Apenas serão

compensados pelas suas despesas por deslocação ao CEC e eventuais prejuízos causados pela participação, como por exemplo, perdas salariais. É apenas aplicável em ensaios clínicos.

- Autorização da Intervenção do GACIC – É uma declaração assinada pelo presidente do CA do HGO que autoriza a intervenção do GACIC na ajuda da execução do estudo ou ensaio clínico. Este documento resulta de um compromisso entre a BlueClinical e a CEIC.

Para além da documentação supramencionada, é necessário o *Curriculum Vitae* (CV) atualizado, assinado e datado, bem como o certificado de *Good Clinical Practices* (GCP) do Investigador Principal.

Paralelamente a este processo, ocorre a negociação do Contrato Financeiro entre as entidades envolvidas: o Promotor, a BlueClinical, o CA do Hospital e o Investigador Principal. Nesta fase é discutida a distribuição de verbas pelas entidades envolvidas e toda a parte legal, de modo a estar de acordo com a lei nacional em vigor, como por exemplo, o uso compassivo do medicamento experimental. A BlueClinical e o HGO têm trabalhadores responsáveis pela revisão dos contratos, pelo que a ação dos coordenadores neste processo limita-se à recolha, junto do Investigador Principal, da distribuição de verbas pela equipa de investigação. É o HGO que estabelece as regras gerais de distribuição de verbas:

- percentagem atribuída à Administração;
- percentagem atribuída ao CGO;
- percentagem atribuída ao Serviço Farmacêutico.

A distribuição pela equipa de investigação é da responsabilidade do Investigador Principal, que pode atribuir valores como achar mais justo. Posteriormente o coordenador informa o promotor da distribuição de verbas decidida, tanto pelo HGO como pelo Investigador Principal.

Após a discussão do Acordo Financeiro, o Contrato Financeiro tem de ser assinado por todas as entidades envolvidas. Este é um processo que pode levar algum tempo.

No HGO, foram executados os documentos de submissão de alguns estudos e procedimento de recolha de assinaturas dos mesmos, bem como a recolha das

percentagens decididas pelo Investigador Principal, dando conhecimento ao promotor e à BlueClinical. Este processo foi bastante importante porque, para a elaboração dos documentos de submissão é necessário a consulta do protocolo e é necessário o estudo e compreensão do mesmo. Assim, houve familiarização com os novos estudos do centro pela execução desta função.

No fim, todos os documentos são arquivados no Dossier de Submissão pelo coordenador, fornecido pelo Promotor. O Dossier de Submissão no HGO, é constituído pelo protocolo do estudo e sinopse em português, todas os documentos de submissão supramencionadas, os comprovativos de autorização/parecer favorável ou pedidos de parecer às autoridades nacionais competentes, o curriculum vitae do Investigador Principal e quatro exemplares do acordo financeiro (já assinado pelo promotor ou quem este designar). Estes documentos são os mandatários no HGO. Os documentos que constituem o Dossier de Submissão, podem variar entre instituições.

### 3.3 Reunião de investigadores

São reuniões feitas presencialmente, internacionalmente ou no CEC, ou via *e-learning*. Nestas reuniões os investigadores têm formação acerca do ensaio, tiram dúvidas e aprendem estratégias de recrutamento de doentes.

Normalmente os coordenadores também estão presentes, ou qualquer outro elemento da equipa de investigação.

Durante o estágio curricular no HGO, não ocorreu nenhuma Reunião de Investigadores.

### 3.4 Visitas

#### 3.4.1 Estudos observacionais

Os estudos observacionais ou estudos sem intervenção, reúnem certas características:

- os medicamentos são prescritos de acordo com as condições previstas na Autorização de Introdução no Mercado (AIM);
- a inclusão de participantes numa estratégia terapêutica não é previamente fixada por um protocolo, depende apenas da prática clínica corrente;

- a decisão de prescrever o medicamento é claramente dissociada da decisão de incluir ou não o participante no estudo;
- não é aplicado ao participante qualquer outro procedimento complementar de diagnóstico ou de avaliação;
- são utilizados métodos epidemiológicos para analisar os dados recolhidos.<sup>2</sup>

Posto isto, estes estudos baseiam-se na prática clínica normal do doente, na qual se observa a sua progressão na toma de um medicamento que já está inserido na sua medicação normal, para uma certa patologia, ou na progressão de uma patologia, por exemplo.

Nestes estudos, o doente na consulta é informado acerca da sua existência pelo médico. Se estiver interessado em participar assina o Formulário de Consentimento Informado.

As visitas neste estudo são presenciais e baseiam-se na recolha de dados da prática clínica normal do doente pelo médico, que posteriormente escreve o documento fonte. O documento fonte deve ser impresso, assinado e datado pelo médico, de modo o coordenador poder arquivar no respetivo *Patient File*.

O *Patient File* ou dossier Doente é um dossier ou pasta que reúne todos os documentos fonte recolhidos em cada visita do doente, ao longo de todas as visitas, como por exemplo, o Formulário de Consentimento Informado, os diários clínicos, resultados de exames complementares, etc. Constitui o principal auxílio do coordenador na inserção de dados no CRF.

Após este processo, o coordenador preenche o CRF com os dados disponíveis dos documentos fonte fornecidos.

No HGO existem poucos, no entanto houve oportunidade de acompanhar pelo menos 1 estudo observacional, tanto a nível de documentos de submissão como em preenchimento do CRF respetivo.

### 3.4.2 Ensaios Clínicos

Um ensaio clínico é qualquer investigação conduzida no ser humano, destinada a descobrir ou a verificar os efeitos clínicos, farmacológicos ou outros efeitos

farmacodinâmicos de um ou mais medicamentos experimentais, ou a identificar os efeitos indesejáveis de um ou mais medicamentos experimentais, ou ainda a analisar a absorção, a distribuição, o metabolismo e a eliminação (ADME) de um ou mais medicamentos experimentais, a fim de apurar a respetiva segurança ou eficácia.<sup>1,2</sup>

Nos ensaios clínicos, já existe uma “intervenção” com o doente, na qual o médico administra ou prescreve uma medicação experimental, medicação esta que se está a estudar e é fornecida pelo promotor. Ou seja, já não se baseia na prática clínica normal do doente, pois existem procedimentos adicionais que não seriam necessários numa consulta de prática clínica, como por exemplo, recolha de sangue e urina para análises ou exames adicionais.

Os ensaios clínicos são processos mais complexos do que os estudos observacionais e existem em maior quantidade no HGO, que tinha cerca de 80 ensaios clínico ativos. No HGO devido ao número elevado de ensaios, um coordenador ganha uma grande capacidade de organização, pois tem de conciliar e agilizar múltiplos processos para que tudo ocorra em conformidade com o protocolo. As visitas nos ensaios clínicos são mais específicas e têm maior variabilidade de umas para as outras.

Neste capítulo aborda-se as diferentes fases do processo de um ensaio clínico ativo no centro: Recrutamento, Visita de *Screening*, Visita de Randomização, Visitas de Tratamento, Visita de *End Of Treatment*, Visita de *End Of Study* e Visitas de *Follow-up* por serem díspares umas das outras.

#### 3.4.2.1 Recrutamento

Após o processo de *feasibility* e de submissão do ensaio no centro e após a *Site Initiation Visit* (SIV), podemos então comunicar aos médicos delegados para o ensaio que podem começar o processo de recrutamento de doentes. Na consulta de especialidade da prática clínica ou em casos de ensaios em agudos, na urgência, o médico localiza doentes possivelmente elegíveis para participarem no ensaio, tendo em conta os critérios de inclusão e exclusão.

Após nos ser dado pelos médicos uma lista de potenciais participantes, ligamos aos doentes para marcar uma consulta de especialidade, não sendo necessário trazerem folha de requisição de consulta.

#### 3.4.2.2 Visita de *screening*

A visita de *screening* é o primeiro contacto que o doente tem com o ensaio clínico. Antes de qualquer procedimento realizado na visita, é-lhe fornecido pelo investigador, o Formulário de Consentimento Informado. Tem então tempo para o ler e esclarecer todas as suas dúvidas com o investigador em relação ao ensaio, e após assinatura do mesmo por ambos, começam os procedimentos da visita. No fim da visita o doente leva uma cópia assinada consigo para casa. Poderá ainda, a qualquer momento sem apresentar nenhuma justificação não querer mais participar no estudo e retirar o seu consentimento do mesmo, assinando o Formulário de Retirada de Consentimento.

Da parte dos coordenadores, preparam a visita: veem o protocolo e o *flowchart* da visita de *screening* e agendam com médicos, enfermeiros e técnicos que forem necessários para a visita ocorrer. O médico faz a consulta, o enfermeiro recolhe amostras de sangue e urina ao doente e o técnico realiza exames complementares que forem necessários pelo protocolo.

Da parte do médico, na visita de *screening*, a primeira coisa que faz é explicar ao doente o ensaio clínico e tirar todas as dúvidas restantes que ele possa ter em relação ao mesmo. Seguidamente, se aceitar entrar no ensaio, ao doente é-lhe fornecido o Formulário de Consentimento Informado para ler, podendo ter o tempo necessário para o fazer e por fim assina bem como o médico. Leva consigo no fim da visita uma cópia assinada para casa. Após este processo, o médico inicia a visita de *screening* onde normalmente recolhe a história médica do doente, a medicação concomitante que toma e vê se ele preenche os critérios de inclusão e se não preenche nenhum de exclusão. Se porventura o doente não preencher algum critério de inclusão e se preencher algum critério de exclusão já nesta visita, é considerado um *screening failure* e não pode participar no ensaio. Preenchendo todos os critérios de inclusão e nenhum de exclusão, o doente entra no ensaio. Todos os critérios poderão ser revistos até à data de randomização. Por exemplo,



se um critério analítico tiver de ser avaliado centralmente e não se conseguir avaliar na visita de *screening*, tem-se até à visita de randomização para se avaliar o critério. No fim da visita é reagendada a visita seguinte, de acordo com o protocolo do estudo.

No dia da visita de *screening*, após assinatura do Formulário de Consentimento Informado, os coordenadores através do sistema *Interactive Web Response System* (IWRS), fornecido pelo promotor, e adicionam o doente, sendo-lhe atribuído um número ao doente, de modo a que todos os dados inseridos sejam confidenciais.

O sistema de IWRS é um sistema que serve para os promotores controlarem a randomização dos participantes e dispensa de medicação nos ensaios clínicos. É no fundo uma base de dados onde é guardada toda a informação relativamente à randomização e dispensa de medicação. É usado pelos coordenadores ou por quem tenha acesso e delegação para tal, para

- Gestão de participantes – registo de novos doentes e randomização dos mesmos;
- Gestão de stock de medicação – pode-se controlar o inventário da medicação experimental que existe no centro e em alguns casos, o próprio sistema avisa quando é necessário abastecimento. É neste sistema que se faz a dispensa de medicação para os doentes randomizados.

O sistema de IWRS tem uma integração com outros sistemas, como o *Electronic Data Capture* (EDC). Assim, quando um membro da equipa de investigação regista um novo doente no IWRS, automaticamente irá aparecer como novo doente no CRF.

Quando se introduz um doente, o sistema gera um número para a sua identificação. Assim, assume-se a privacidade e confidencialidade do doente, na maioria dos ensaios clínicos, os primeiros dígitos servem para identificar o centro e os últimos, para identificar o doente.

Na visita de *screening*, para além dos critérios, é muitas vezes necessário que o doente recolha amostras para análise central ou local. Para isso, o enfermeiro

delegado para o estudo mede os sinais vitais, recolhe amostras ao doente, de sangue ou urina, para serem analisadas.

O técnico, executa exames complementares que tiverem de ser feitos na visita de *screening*, como por exemplo, ECG, Ecocardiografia, etc. dependendo da especialidade médica que o ensaio ocorra.

É de salientar que por vezes, os valores de análises ou resultados dos exames complementares são critérios de inclusão ou exclusão. Portanto, toda a visita de *screening* é uma interação dinâmica entre coordenadores, médicos, enfermeiros e técnicos, não havendo uma ordem específica para a sua realização. É também a visita que normalmente tem mais procedimentos para se fazer ao doente e é a que demora mais tempo. No entanto, tudo isto só se pode realizar após o doente assinar o Formulário de Consentimento Informado.

Após a visita estar acabada, o médico fornece aos coordenadores do estudo o Diário Clínico do doente feito na consulta, devidamente assinado e datado para ser arquivado no respetivo dossier e posteriormente ser preenchido o CRF, visto que o Diário Clínico é um documento fonte.

Um Documento Fonte ou Documento Original, é o local onde se regista pela primeira vez uma informação a respeito de um participante, seja ela qual for. Os registos efectuados no documento fonte são dados originais. Exemplos de documentos fonte são, registos hospitalares, diários médicos, notas laboratoriais, folhas de dispensa de farmácia, resultados de exames, etc.<sup>11</sup>

#### 3.4.2.3 Visita de randomização

A visita de randomização, ocorre normalmente na Visita 2 (sendo a visita 1 a visita de *screening*), ou pode ocorrer após um período de *Run-in*, dependendo de cada protocolo de ensaio. A visita de randomização segue regras de acordo com o protocolo. Nesta visita, o doente é randomizado por programas informáticos fornecidos pelo promotor, em que após ser inserido o seu número, o programa aleatoriamente faz a atribuição da medicação que o doente toma, se é placebo, medicação experimental, ou outro tipo dependente do ensaio clínico específico.

Da parte dos coordenadores do HGO, no programa insere-se o número do doente e é automaticamente randomizado. Recebem por email o documento de requisição para a farmácia fornecer o medicamento. O documento impresso, é assinado e datado tanto pelo Investigador Principal como pelo Farmacêutico delegado para o ensaio clínico.

É nesta visita que os doentes tomam a primeira dose de medicação experimental. A medicação ou é administrada logo no hospital ou o doente leva-a para casa com indicações de toma segundo o protocolo do ensaio.

#### 3.4.2.4 Visitas de tratamento

As visitas de tratamento ocorrem após a visita de randomização. É neste período que o doente, já randomizado num braço do ensaio, toma a medicação experimental ou placebo. São visitas em que se acompanha o seu estado clínico e a ocorrência de algum evento adverso. Estas visitas são programadas desde o momento que o doente é randomizado no ensaio.

As visitas podem ser telefónicas ou presenciais. Nas visitas telefónicas, o investigador liga ao doente, no dia pré-estabelecido por protocolo, que faz uma pequena atualização do seu estado: saúde em geral, algum evento adverso que possa ter ocorrido, medicação concomitante, problemas técnicos com o dispositivo médico de administração da medicação (caso se aplique) e responder a alguma dúvida que possa ter. Após este telefonema, o investigador escreve no diário clínico o sucedido, imprime, assina e data, criando assim o documento fonte dessa visita. Os coordenadores arquivam o documento fonte no dossier do participante.

Nas visitas presenciais, o doente desloca-se ao CEC, tem consulta com o médico na qual são discutidos os mesmos pontos referidos anteriormente. Para além disso, são feitos procedimentos adicionais estabelecidos por protocolo, como o exame físico, recolha de amostras e exames médicos complementares. As amostras são recolhidas pelos enfermeiros e os exames feitos por técnicos delegados para tal.

É também nestas visitas, que os doentes levam nova medicação experimental para casa (se for o caso), e é feito o cálculo da *compliance* da medicação devolvida. A *compliance* é uma ferramenta de avaliação da adesão dos participantes à

terapêutica experimental. Comparando a quantidade de medicação que na teoria um participante teria de tomar, com a que na realidade tomou, consegue-se avaliar se o participante tomou a medicação corretamente ou se tomou a mais ou a menos.

$$Compliance = \frac{Quantidade\ de\ medicação\ tomada}{Quantidade\ de\ medicação\ programada\ a\ tomar} \times 100$$

- *Compliance* de 100% - significa que a quantidade de medicação tomada é igual à quantidade de medicação programada a tomar, pelo participante. Também significa que o participante percebeu todas as indicações dadas pelo investigador, sobre a quantidade de medicação experimental a tomar.
- *Compliance* <100% - significa que a quantidade de medicação tomada é inferior à quantidade de medicação programada a tomar. Neste caso, o participante tomou menos medicação do que deveria na teoria. O investigador tem de avaliar as razões de tal acontecimento com o participante, e se necessário, relembrar o participante da quantidade certa de toma de medicação a fazer para que tal não se repita. O participante pode ser excluído do estudo se não cumprir, sistematicamente o valor mínimo de *compliance* estabelecido pelo promotor no protocolo.
- *Compliance* >100% - significa que a quantidade de medicação tomada é superior à quantidade de medicação programada a tomar. Assim, o participante tomou medicação a mais. O investigador tem também neste caso de avaliar as razões de tal acontecimento e alertar o participante dos eventos que poderão acontecer no caso de uma overdose.

No HGO, os coordenadores costumam calcular a *compliance* antes de se fazer a devolução à farmácia da medicação, o que foi realizado em todas as visitas.

As visitas de tratamento, presenciais e telefónicas, regra geral são feitas alternadamente. São as visitas que se faz em maior número no ensaio clínico.

#### 3.4.2.5 Visita de fim de tratamento

A visita de fim de tratamento ou *End Of Treatment* (EOT) consiste na visita, normalmente presencial, que ocorre no dia seguinte ou no próprio dia, do doente deixar de tomar a medicação experimental do ensaio clínico. Esta visita é programada por protocolo, antes do ensaio clínico acabar e é quando o doente deixa de tomar a medicação, por indicação do médico, porque o período de experimentação acabou. No entanto, a visita de EOT também pode ser *unscheduled*, quando o doente toma a decisão por si que não quer continuar a tomar a medicação, por ordem do investigador devido um SAE relacionado com a medicação experimental, por ineficácia da medicação, por progressão da doença ou por decisão do promotor. Nesta situação marca-se um dia não programado por protocolo para o doente ir ao centro fazer esta visita de interrupção de medicação.

#### 3.4.2.6 Visita de fim do estudo

A visita de fim do estudo *End Of Study* (EOS) é a última visita do ensaio que o doente faz ao centro. Ocorre após a visita de EOT ou em muitos casos, na EOS é quando os doentes deixam de tomar a medicação experimental. Nesta visita são reavaliados alguns parâmetros requeridos por protocolo e tem como objetivo avaliar o estado do doente após interrupção da toma da medicação experimental, no caso de ter interrompido anteriormente.

#### 3.4.2.7 Visitas de *follow-up*

São visitas, normalmente telefónicas, que ocorrem após a visita de EOS com o objetivo de avaliar o estado do doente após interrupção da medicação experimental.

No HGO foi possível acompanhar todas estas fases de visitas, em diferentes ensaios clínicos, tanto na preparação como na execução.

### 3.4.2.8 Processamento de amostras

O processamento de amostras é um processo feito pelos coordenadores ou pelo laboratório do centro. No caso do HGO, são os coordenadores que fazem este processo.

O processamento de amostras é a etapa na qual as amostras já foram recolhidas ao doente pelos enfermeiros, depois são processadas e por fim enviadas para laboratório central. Para o processamento, os coordenadores utilizam o Manual de Laboratório fornecido pelo promotor, onde está explicado passo a passo como processar dada amostra bem como a preparação da mesma para transporte.

As amostras mais comuns são:

- Sangue com necessidade de centrifugação ou não, dependendo do que é requisitado. Se for o soro ou plasma as amostras são centrifugadas, se for o sangue (por exemplo para Hemoglobina) não são centrifugadas. Podem ainda ter a necessidade de incubação durante um período.
- Urina, recolhida no dia da visita ou dias antes para uri-análise.

No Manual de Laboratório, também há indicação do armazenamento de cada amostra para o posterior transporte. As amostras podem ser armazenadas em meio ambiente ou congelamento.

No caso de serem em meio ambiente, são embaladas segundo as normas *International Air Transport Association (IATA) Dangerous Goods Regulations* e enviadas para laboratório central no próprio dia da colheita. Todos os coordenadores que executam processamento de amostras têm um certificado de treino IATA para poderem proceder ao embalamento de amostras biológicas para o seu transporte.

No caso da congelação, as amostras são armazenadas no congelador a uma temperatura de -30°C ou -70°C consoante requisitado. Neste caso são embaladas em gelo seco segundo as normas *IATA Dangerous Goods Regulations* e enviadas dias mais tarde. É necessária requisição de gelo seco por parte dos coordenadores.

Durante o estágio foi possível fazer o processamento de todas as amostras colhidas em todas as visitas que ocorreram colheitas.

### 3.4.3 Inserção de dados no CRF

No fim de cada visita ocorrida no centro e após o processamento de amostras, os coordenadores fazem a inserção de dados no CRF referente ao ensaio clínico específico.

Após todos os documentos fonte relativos à visita arquivados no dossier do doente como o, diário clínico, resultados de exames, valores de análises, folhas de requisição de transporte de amostras e de requisição da medicação experimental na farmácia, os coordenadores preenchem os dados no CRF.

Durante o estágio no HGO, foi possível fazer inserção de dados em CRF's nas plataformas, *Medidata Rave®*, *InForm* e *Oracle® Clinical Remote Data Capture Onsite*. Todas as plataformas são sistemas de *Electronic Data Capture* (EDC). Para ter acesso a cada CRF é necessário ter formação específica do mesmo. A formação baseia-se em breves tutoriais onde se ensinam particularidades do CRF, como a inserção de dados, reporte de AEs e SAEs, etc. Após cada formação é obtido o certificado e só posteriormente é que o acesso é permitido.

Para além disso foi possível participar na resolução de *queries* relativas a ensaios clínicos específicos. As *queries* são mensagens da parte do promotor ou CRO designada que aparecem no CRF com erros de preenchimento observados, inconformidade de dados, ou pedidos de esclarecimento de certos dados mal compreendidos. As *queries* podem ser também mensagens automáticas deixadas pelo próprio sistema quando por exemplo, há não conformidade dos dados, ou avisos de interligações entre separadores do próprio CRF. Independentemente do tipo de *query*, o prazo de resposta à mesma normalmente são 5 dias após a sua abertura. O número de dias pode variar de acordo com o tipo de dados. Por exemplo, num reporte de SAE, muitas vezes a equipa médica internacional pede resultado de análises ou exames. Nesse caso o prazo de resposta é mais alongado. O cumprimento dos prazos de resposta a *queries* é importante porque faz com que o centro tenha uma métrica alta, dado credibilidade ao mesmo para ser escolhido para futuros estudos.

O formulário de CRF varia de visita para visita, e diferentes parâmetros são requeridos de serem preenchidos. Na visita de *screening* os coordenadores dão entrada do novo doente na plataforma de IWRS, a qual gera um número que

anonimiza o doente. Há estudos em que as plataformas de IWRS e de CRF estão interligadas, e o participante aparece automaticamente no CRF. Nos restantes estudos, os coordenadores inserem um novo participante no CRF. Posteriormente, os coordenadores preenchem os dados referentes às visitas que os mesmos fazem ao centro.

Após o estudo terminar e o CRF estar todo preenchido, o promotor utiliza os dados inseridos para fazer análises estatísticas e posteriormente chegar a resultados do ensaio clínico.

### 3.5 Visitas de monitorização

A monitorização é o ato de supervisionar o progresso de um ensaio clínico e de assegurar que é conduzido de acordo com o protocolo, os procedimentos operacionais padronizados, as boas práticas clínicas e a regulamentação aplicáveis.<sup>2</sup> Constitui uma vertente importante e essencial nos ensaios clínicos com a qual os coordenadores trabalham diretamente.

O monitor, dotado da necessária competência científica ou clínica, é designado pelo promotor para executar a monitorização ao centro e assegurar que o ensaio decore de acordo com o protocolo.<sup>2</sup>

Faz parte das atividades de um coordenador, a preparação e o acompanhamento das visitas de monitorização (remotas ou presenciais) que ocorrem no centro; há, portanto, um trabalho contínuo e dinâmico entre o coordenador e o monitor.

Os monitores visitam o centro periodicamente e as visitas diferem uma das outras de acordo com o estado do processo do ensaio.

#### 3.5.1 Visita de seleção

A visita de seleção ocorre após o processo de *feasibility* do estudo. Nesta visita, o promotor ou um CRA designado desloca-se ao centro para averiguar se o mesmo tem as características requeridas por parte do promotor para a execução do estudo, de modo a ser selecionado para ser um dos centros onde o estudo irá ocorrer.



A visita consiste numa reunião, com o investigador principal e respetivos coordenadores, em que se averigua, as condições do centro, seja a nível de doentes elegíveis (de acordo com os critérios de inclusão e exclusão), equipamentos disponíveis, calibrações dos mesmos, etc.

### 3.5.2 Visita de início

A visita de início ou *Site Initiation Visit* (SIV) é a primeira visita do monitor ao centro, após o centro ter sido eleito para conduzir o ensaio. Trata-se de uma visita complexa pois envolve toda a equipa de investigação.

Tem como principais objetivos:

- treinar a equipa de investigação sobre o protocolo e procedimentos do estudo e fornecer informações específicas;
- reavaliar recursos e capacidade do centro para conduzir o ensaio;
- clarificar as funções de cada membro da equipa de investigação;
- recolher documentação necessária, como CVs e GCPs de todos os membros da equipa de investigação.

Nesta visita estão presentes todos os elementos da equipa de investigação, onde tiram todas as dúvidas que tenham relativas ao estudo com o monitor.

Após término da visita toda a equipa de investigação assina os respetivos *Delegation Log* e *Training Log*, que irão ser arquivados no ISF (*Investigator Site File*). É nesta visita que o monitor fornece o ISF e os *Patient Files* necessários.

O *Delegation of Authority Log* é um documento em papel cujo propósito é registar as tarefas/responsabilidades de todos os elementos da equipa de investigação. O documento fornece uma lista de todos os membros da equipa de investigação e as tarefas/responsabilidades a que foram delegados pelo Investigador Principal.<sup>21</sup> Tanto os elementos da equipa como o Investigador Principal assinam e datam o documento. Apenas podem exercer funções relacionadas com o estudo, pessoas que estejam delegadas para tal. Sendo assim, é um documento dinâmico que tem de ser atualizado ao longo de todo o ensaio, com a inclusão de novos elementos da equipa ou a saída de outros.

O *Training Log*, à semelhança do *Delegation of Authority Log* é um documento em papel cujo propósito é registar os treinos executados por todos os elementos da equipa de investigação. Os treinos incluem o treino inicial do protocolo, como todos os treinos posteriores necessários para que a equipa esteja em constante atualização do estado do estudo.

O ISF é um conjunto de documentos essenciais gerados antes, durante e após o decorrer de um ensaio clínico, que deve ser mantido pelo Investigador Principal, ou pessoa delegada. O ISF reúne toda a documentação relacionada com o ensaio clínico e deve ser mantido atualizado. Documentação esta como a Brochura do Investigador, Protocolo, Consentimento Informado, Acordo Financeiro, Acordo de Seguros, Aprovações das entidades reguladoras, *Training Log* e *Delegation Log*, etc. Todos os documentos essenciais reunidos no ISF servem para demonstrar a conformidade do Centro e do Investigador com os requisitos da ICH GCP e das autoridades regulamentares.<sup>22</sup>

Após a SIV, o centro fica aberto para recrutamento, ou seja, os investigadores podem começar a recrutar doentes para o estudo.

Durante o estágio foi possível a participação numa SIV e acompanhar todos os passos supracitados.

### 3.5.3 Visitas de monitorização

As visitas de monitorização ou *Monitoring Visits* (MOV) ou Visitas de Monitorização, são todas as visitas que o monitor faz ao centro, após a SIV e antes da *Close-out Visit* (COV). Estas visitas já não requerem toda a equipa de investigação, apenas são necessários estar presentes os Coordenadores e o Investigador Principal.

O objetivo principal é assegurar que o estudo está a ser conduzido, registado e reportado de acordo com o protocolo, SOPs, GCP e requisitos regulamentais.

Para tal, os monitores quando vão ao centro:

- reveem os Consentimentos Informados e verificam se o CRF está em *compliance* com os restantes documentos fonte;
- verificam a ocorrência e/ou reporte de AEs/SAEs;

- verificam se os ISFs estão atualizados;
- fazem follow-up de *issues* identificados anteriormente. Por exemplo, se um *issue* for uma assinatura em falta num documento fonte, na MOV atual irão fazer follow-up se essa assinatura já for recolhida;
- dão treino à equipa se necessário;
- reúnem com o Investigador Principal para discussão do status do estudo no centro.

Após o término da visita, fornecem ao centro a carta de Follow-up com os novos *issues* e/ou inconformidades detetadas durante a visita. A equipa de investigação deve resolver os *issues* até à visita de Monitorização seguinte.

No HGO houve oportunidade de assistir e acompanhar inúmeras visitas de monitorização ao longo do estágio curricular.

#### 3.5.4 Visita de fecho

A visita de fecho ou *Close-out Visit* (COV) é a última visita que o monitor faz ao centro. Nesta fase todas as visitas dos doentes já acabaram e a Visita de Fecho é o último passo antes de se fechar o estudo.

Tem como objetivo assegurar que todas as atividades relacionadas com o protocolo do estudo são formalmente fechadas no centro.

- assegurar que todos os *issues* estão resolvidos;
- assegurar que toda a documentação está arquivada e atualizada.

Tem a duração de um ou mais dias. Após esta visita o estudo está formalmente fechado.

Todos os documentos relacionados com o estudo, como os ISFs, *Patient Files* e *Pharmacy Files* são armazenados no centro pelo menos durante 15 anos.

#### 4. Análise de Risco

Com o objetivo de fazer uma análise crítica do trabalho de coordenação de ensaios clínicos, foi realizada uma análise de risco do trabalho de coordenador, de modo a solucionar problemas e garantir que não se repetem.

O risco é definido como a combinação da probabilidade de ocorrência de dano e da severidade do mesmo.<sup>23</sup> Esta definição pode ser usada em diferentes vertentes. Todos os ensaios clínicos que ocorrem têm uma análise de risco feita previamente de modo a garantir ao máximo a segurança do doente na participação no estudo.

Para fazer a análise de risco é necessário, para cada risco, fazer-se duas perguntas:

- qual a probabilidade de correr mal? (Probabilidade)
- quais as consequências? (Severidade)<sup>23</sup>

Para se definir Probabilidade de Risco, nesta análise dá-se valores numéricos à probabilidade de acontecer um risco definido. A

Tabela 3 ilustra quais são os valores numéricos atribuídos à Probabilidade Risco utilizada nesta análise, sendo a Probabilidade de 1 a mais rara e a Probabilidade de 4 a quase certa de acontecer.

A Severidade, tal como a Probabilidade também é medida com valores numérico de 1 a 4, sendo o 1 pouco severo ou pouco grave e o 4 muito grave.

A análise do risco, é o produto da multiplicação das respostas às perguntas supracitadas, como se observa na Tabela 4.<sup>23</sup>

Tabela 3 – Probabilidade do Risco, numa escala de 1 a 4, sendo o risco 1 mais raro e risco 4 mais provável de acontecer

Probabilidade de Risco	Definição
<b>1</b> <b>Raro</b>	Não é expectável que ocorra, mas pode acontecer
<b>2</b> <b>Pouco provável</b>	Não é expectável que ocorra, mas pode ocasionalmente acontecer
<b>3</b> <b>Provável</b>	Provavelmente irá ocorrer, mas não é um problema persistente
<b>4</b> <b>Quase certo</b>	Vai ocorrer certamente, possivelmente frequentemente

Tabela 4 – Risk Score. Resultado da multiplicação do valor da Probabilidade de Risco e da Severidade de Risco

Risk Score (RS) Heat Map					
Severidade	Probabilidade				
	X	1	2	3	4
	4	4	8	12	16
	3	3	6	9	12
	2	2	4	6	8
	1	1	2	3	4

A Tabela 5 ilustra a análise de risco das funções de coordenação a vários níveis. Apresenta-se os riscos que se puderam observar durante o estágio curricular e outros que podem ocorrer nas funções de Coordenador de Investigação clínica. Os riscos que são apresentados são transversais a qualquer Coordenador de qualquer centro de estudos. Para a análise de risco ser funcional, é essencial apresentar estratégias de mitigação para os respetivos riscos.

Assim, divide-se os riscos em quatro categorias:

1. Generalidade

Correspondem a riscos pouco específicos, nas funções de Coordenação, não se aplicando a nenhuma tarefa de estudo.

2. Características do Projeto/Tarefas

São riscos que podem ocorrer no decorrer das tarefas de um Coordenador relativamente aos estudos que ocorrem no centro.

3. Infraestruturas/Recursos

Riscos que ocorrem nomeadamente a nível de infraestruturas de trabalho, neste caso no centro de estudos.

4. Comunicação/Relações Humanas

São riscos que ocorrem a nível interno da equipa de investigação do estudo

Tabela 5 - Análise de Risco das funções de Coordenador de Investigação Clínica

Análise de Risco					
Categorias	Riscos	Probabilidade (1 a 4)	Severidade (1 a 4)	Risk Score	Estratégia de mitigação
Generalidade	Pouca formação na área	2	3	6	Contratação de profissionais especializados. Formação contínua nos temas atuais da investigação clínica.
	Proporção coordenadores/ ensaios desadequada	3	4	12	Contratação do número necessário de coordenadores e distribuição das verbas dos ensaios mais lógica.
Características do Projeto/Tarefas	Visitas “inesperadas”	1	2	2	Atualização do calendário de visitas no término das mesmas.
	Erros no processamento de amostras	2	4	8	Utilizar o Manual de Laboratório como meio auxiliar
	Atraso no transporte de amostras centrais	3	4	12	Ligar para as transportadoras com antecedência. Trabalhar em equipa de modo a agilizar o processamento e preparação das amostras.
	Kits de colheita fora de validade, no momento de Visitas	3	4	12	Ter um documento de itinerário atualizado do stock de kits, de modo a prever as validades dos mesmos.
	Mistura de amostras congeladas	3	2	6	Ter um Log de congelação para todas as amostras, de modo a descrever que amostras se encontram congeladas.
Infraestruturas/ Recursos	Falta de recursos materiais (congelador a - 80°C)	4	1	4	Acordar com o promotor do empréstimo de arca ou outros meios necessários.
	Falta de espaço físico de trabalho	4	2	8	Discutir com o Hospital um local disponível de trabalho, ou de armazenamento de material.
Comunicação /Relações Humanas	Dificuldades de trabalho em equipa	2	4	8	Distribuir tarefas pela equipa de coordenadores, de modo que não ocorram alguns dos riscos supracitados.
	Dificuldade de acesso à restante equipa de investigação (médicos, enfermeiros, etc.)	3	4	12	Manter contacto constante com a equipa de investigação e agilizar com toda a equipa as visitas de doentes.

É de salientar que os riscos apresentados não são os únicos, podendo ser feita uma análise de risco para tudo, não só a nível das funções de Coordenação, mas as todos os níveis dependendo do objetivo pretendido. Consiste numa forma organizada e concreta para se expor problemas e as respetivas soluções, de modo a minimizar o risco que tal aconteça.

## 5. Discussão

O principal objetivo do estágio curricular foi o estudante do MEGIC ter contacto e preparação com o ambiente real de trabalho. O objetivo específico dentro do estágio, foi criar autonomia nas funções de coordenação.

No estágio foi possível uma integração a 100% no ambiente de trabalho. Foi possível acompanhar quase todas as fases de desenvolvimento dos estudos, já descritas anteriormente, que contribuiu para aperfeiçoar todo o conhecimento adquirido nas aulas teóricas do mestrado. Contribuiu também para perceber como funciona a Investigação Clínica na prática. No Anexo B, apresenta-se a folha de presenças do estágio curricular.

Como a BlueClinical CRP funciona como uma rede, encontra-se disponível todo o tipo de apoio de todos os coordenadores dos outros CEC a quem a BlueClinical presta serviço. Qualquer dúvida ou fornecimento de documentos, por exemplo, *worksheets* ou documentos de submissão, é facilmente partilhado entre colegas de todos os CEC, bem como pela *Head of Clinical Research Partnership*.

Para além disso, a BlueClinical é uma empresa que se preocupa com a constante atualização de formação dos seus trabalhadores, dando regularmente formações internas e online aos seus trabalhadores, adaptadas às suas funções dentro da empresa. Foi possível participar em formações internas e online como:

- *Quality Assurance*
- *Human Resources*
- *Introduction to the Company*
- ICH-GCP no Anexo C – Certificado ICH-GCP
- *Activity Map*
- *BlueClinical IT Policies*
- *RECIST – Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*
- *Pharmacovigilance*
- *Initial Training in the General Data Protection Regulation*



Apresenta-se por fim uma análise SWOT em relação ao estágio:

- S (*Strenghts*) – Pontos Fortes

Em primeiro lugar, o facto de se ter a oportunidade de um estágio curricular no âmbito do MEGIC é um ponto forte para o mestrado, dando oportunidade aos alunos de aplicarem na prática o conhecimento adquirido nas aulas teóricas e estarem na prática nos ambientes de trabalho.

Outro ponto forte foi a escolha da empresa BlueClinical como local de estágio, que é uma referência na área da Investigação Clínica. Sendo formada por profissionais da área, é uma mais valia para os alunos estagiários pois dá um excelente apoio, quer centralizado às atividades de coordenação bem como a formações complementares.

Em relação às atividades de estágio em si, estar no CEC foi possível a aprendizagem do que é trabalhar em coordenação Investigação Clínica, conseguindo aplicar na prática o conhecimento teórico.

Por fim foi o reconhecimento do trabalho pela BlueClinical e posterior contratação para exercer as funções de Coordenação para o Centro Hospitalar de Setúbal.

- W (*Weaknesses*) – Pontos Fracos

O grande ponto fraco do estágio foi a pandemia COVID-19 cuja consequência foi o término do estágio mais cedo, não podendo ter-se concluído as horas de estágio que faltavam e que impediu que se realizasse todos os objetivos do estágio.

O outro ponto fraco foi não ter sido possível realizar todos os objetivos de estágio, nomeadamente a gestão de *feasibilities*.

- O (*Opportunities*) – Oportunidades

O estágio deu oportunidade de conhecer na prática a Investigação Clínica num CEC, com as atividades de coordenação. Foi possível a oportunidade de conhecer inúmeros profissionais da área e a criação contactos com as empresas farmacêuticas. Mas mais importante, deu oportunidade de aperfeiçoar o conhecimento de Investigação Clínica aplicando-o na prática e atingir a autonomia nas funções de Coordenação.

- T (*Threats*) - Ameaças

A maior ameaça foi a pandemia COVID-19. No entanto ameaças relativas às atividades de Coordenação apresenta-se na análise de risco.

Considera-se que, quanto melhor a organização na equipa de investigação, menor a probabilidade de ocorrerem falhas, sendo menor a ameaça dessas produzirem consequências doutro modo evitáveis.

## 6. Conclusão

No estágio curricular foi desenvolvida a atividade de Coordenação de Investigação Clínica, pela BlueClinical no HGO. De acordo com os objetivos de estágio, foram acompanhados a maioria dos processos de implementação, execução e conclusão de um estudo clínico no centro. Familiarizei-me com os processos em si e a interligação dos mesmos, com a realidade de trabalho num centro e com os desafios e soluções que a atividade requer.

Durante todo o período de estágio foi possível participar ativamente e o mais autonomamente possível na preparação e execução das atividades propostas.

A primeira fase de estágio baseou-se na aprendizagem e aprofundamento de conceitos sobre o funcionamento de um centro de estudos na prática. Foi possível dar apoio aos colegas do hospital em todas as fases de um estudo. A segunda fase do estágio foi mais autónoma, onde houve oportunidade para assumir mais responsabilidades, desde a inclusão ao encerramento de estudo clínicos.

Devido à pandemia mundial COVID-19, o estágio foi interrompido mais cedo do tempo previsto e consequentemente não foi possível realizar a gestão de *feasibilities* no CEC, como tinha sido planeado inicialmente nos objetivos de estágio.

A tarefa preferencial de executar no período de estágio foi a preparação e execução de visitas, que corresponde à parte mais prática das funções de um Coordenador. É nesse momento que se está em contacto direto com o Investigador e com o participante do estudo e que se garante que todos os procedimentos executados ocorrem segundo o protocolo.

A tarefa mais desafiante foi a manutenção e atualização de ISFs, mais especificamente na recolha de assinaturas por parte da restante equipa de investigação. É uma tarefa que requer mais organização, pois a facilidade com que se acumula documentos pendentes de arquivo e assinatura é grande. Daí ser mais desafiante do que as visitas em si.

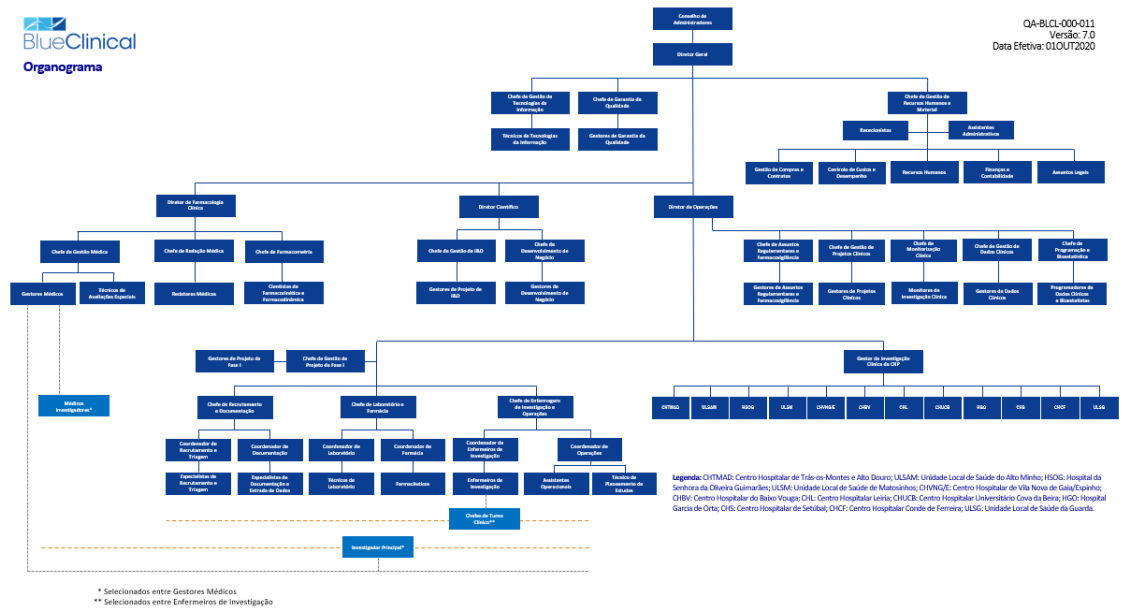
No panorama geral, os objetivos foram concluídos com sucesso e no fim, a autonomia para conseguir exercer as funções de Coordenação num CEC foi atingida.

## 7. Bibliografia

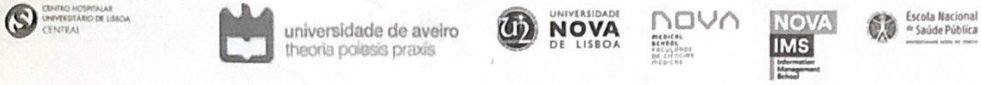
1. República A da. Lei nº 73/2015 de 27 de julho. 2015:5027-5028.
2. INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso. Legislação Farmacêutica Compilada, Lei n.º 21/2014, de 16 de abril. Lei da Investigação Clínica. 2014.
3. FDA. Clinical Research Phase Studies [Internet]. [cited 2020 Dec 29]. Available from: [https://www.fda.gov/patients/drug-development-process/step-3-clinical-research#Clinical\\_Research\\_Phase\\_Studies](https://www.fda.gov/patients/drug-development-process/step-3-clinical-research#Clinical_Research_Phase_Studies).
4. Abd EW, Mph EM, Eassa SM, et al. SARS-CoV-2 Transmission Channels : A Review of the Literature. *Indian J Pediatr.* 2020;22(4):51-69. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12098-020-03263-6>.
5. República P da. *Decreto Do Presidente Da República n.º 14-A/2020 de 18 de Março.*; 2020:3-5.
6. República P da. Decreto do Presidente da República n.º 17-A/2020 de 2 de abril. 2020;(2):2-5.
7. República P da. Decreto do Presidente da República n.º 20-A/2020 de 17 de abril. 2020;(2):2-5.
8. Ministros P do C de. Resolução do Conselho de Ministros n.º 33-A/2020. 2020;(10):10-21.
9. The UON, Of A, The RD, Version P. Guidance on the Management of Clinical Trials during the COVID-19 (CORONAVIRUS) Pandemic. 2020;19.
10. CEIC. Informação CEIC sobre Ensaios Clínicos ou Estudos de intervenção com DM face à conjectura atual da Covid-19. 2020:
11. Harmonisation IC on. Guideline for Good Clinical Practice E6(R2). 2016;6(November).
12. Nacional A, CI E. COVID-19 : Medidas excecionais no âmbito da realização de Ensaios Clínicos , durante o período de risco para a saúde pública. Versão 3 datada. 2020;2.
13. Profissionais O. Circular Normativa. 2020:1-9.
14. Agency EM. A call to pool EU research resources into large-scale , multi-centre , multi-arm clinical trials against COVID-19. 2020;31(March).
15. Liu L, Senchaudhuri P, Gao P, Mehta C. Design and Monitoring of Multi-Arm Multi-Stage Clinical Trials. 2017. doi:10.1111/biom.12687
16. Lin J, Bunn V. Comparison of multi-arm multi-stage design and adaptive randomization in platform clinical trials. *Contemp Clin Trials.* 2017. doi:10.1016/j.cct.2017.01.003
17. BlueClinical. QA-BLCL-000-001-ManualQualidade-V12PT-23DEZ2020[21175].
18. BlueClinical. BlueClinical - Sobre Nós. [Internet]. Available from: <https://www.blueclinical.com/>.
19. BlueClinical. Job Description - Head of BlueClinical CRP. 2020:2.
20. Orta HG de. Hospital Garcia de Orta EPE. [Internet]. Available from: <http://www.hgo.min-saude.pt/>.
21. Health NC for C and I. Delegation\_of\_Authority\_Log\_ver2\_07-17-2015.

22. Dobell-brown K. Investigator Site File and Essential Documents. 2020;(June):1-5.
23. Clinical E. ICH guideline Q9 on quality risk management - Step 5. 2015;5:1-33.

## Anexo A – Organograma da BlueClinical



## Anexo B – Folha de presenças do estágio curricular



**Folha de presenças**

**Estágio do Mestrado em Gestão da Investigação Clínica**

**- 1º Semestre -**

Nome do aluno: Constança Ferreira Serra de Carvalho

Local de Estágio: BlueClinical – Hospital Garcia de Orta

Nome do responsável no local de Estágio: Dra. Catarina Morais

Data (dia/mês/ano)	Actividade (descrição breve)	Assinatura do Responsável	Assinatura do aluno
8:00H 30/SEP/2019	Apresentação. Observação de atividades	<i>Mr. Karpus</i>	Constança Carvalho
8:00H 01/OCT/2019	Observação de visitas e CRF's (preenchimento)	<i>Mr. Karpus</i>	Constança Carvalho
8:00H 08/OCT/2019	Observação de visitas	<i>Mr. Karpus</i>	Constança Carvalho
8:00H 01/OCT/2019	Formações	<i>Nota 1</i>	Constança Carvalho
8:00H 14/OCT/2019	Visitas	<i>Mr. Karpus</i>	Constança Carvalho
8:00H 16/OCT/2019	Organização de ISF's	<i>Mr. Karpus</i>	Constança Carvalho
8:00H 22/OCT/2019	Organização de ISF's	<i>Mr. Karpus</i>	Constança Carvalho
8:00H 24/OCT/2019	Apoio a visitas de monitorização. Apoio a visitas telefónicas	<i>Mr. Karpus</i>	Constança Carvalho
8:00H 28/OCT/2019	Aprendizagem de gestão, preparação e inserção de dados de visita de doente	<i>Mr. Karpus</i>	Constança Carvalho
8:00H 30/OCT/2019	Execução de preparação e gestão de visitas de doentes	<i>Mr. Karpus</i>	Constança Carvalho
8:00H 05/NOV/2019	Gestão de visitas a doentes	<i>Mr. Karpus</i>	Constança Carvalho
8:00H 06/NOV/2019	Gestão, preparação e inserção de dados de visita de doente	<i>Mr. Karpus</i>	Constança Carvalho
8:00H 12/NOV/2019	Preenchimento de CRF's. Visitas telefónicas a doentes	<i>Morgau Morais</i>	Constança Carvalho
8:00H 18/NOV/2019	Preenchimento de CRF's. Visitas	<i>Morgau Morais</i>	Constança Carvalho
8:00H 19/NOV/2019	Visitas. Preenchimento de CRF's	<i>Morgau Morais</i>	Constança Carvalho
8:00H 20/NOV/2019	Visita SIV. Preenchimento de CRF's	<i>Morgau Morais</i>	Constança Carvalho
8:00H 25/NOV/2019	Preparação de documentos para submissão. Preparação de contas para submissão	<i>Morgau Morais</i>	Constança Carvalho
8:00H 3/DEC/19	Visitas telefónicas. Organização de dados de doentes	<i>Morgau Morais</i>	Constança Carvalho
8:00H 4/DEC/19	Visitas. Transporte de amostras de gelo. Preenchimento de CRF's	<i>Morgau Morais</i>	Constança Carvalho
8:00H 10/DEC/19	Visita telefónica. Gestão de estudo clínico	<i>Morgau Morais</i>	Constança Carvalho
8:00H 11/DEC/19	Resolução de queries de um ensaio clínico	<i>Morgau Morais</i>	Constança Carvalho
8:00H 12/DEC/19	Resolução de queries. Preparação de visita telefónica	<i>Mr. Silva Karpus</i>	Constança Carvalho
8:00H 17/DEC/19	Visitas. Preenchimento de CRF's. Preenchimento do activity map.	<i>Mr. Silva Karpus</i>	Constança Carvalho

Nota 1 - sem assinatura de um responsável pois formação foi por teleconferência - 8/OCT/2019



[illegible]



